

THESIS

MUNICH

1966

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

**Zur Problematik der passiven Übertragung
der allergischen Spätreaktionen
vom Ekzem-Typ**

ULRICH GRÜNBERG



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. A. Marchionini †

ZUR PROBLEMATIK DER PASSIVEN ÜBERTRAGUNG
DER ALLERGISCHEN SPÄTREAKTIONEN VOM EKZEM-TYP

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ulrich Grünberg

aus Berlin

München 1966

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Röckl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. C. G. Schirren

Dekan: Prof. Dr. R. Zenker

Tag der mündl. Prüfung: 22. März 1966

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

A. EINLEITUNG

B. LITERATURÜBERSICHT

1. Zellen, die für die passive Übertragung der Spät-Allergie geeignet sind
2. Versuche mit zerstörten Zellen
3. Für die passive Übertragung notwendige Zellzahlen
4. Bedeutung des Injektionsmodus für die passive Übertragung
5. Verbleib der übertragenen Zellen im Empfänger
6. Dauer der passiven Sensibilisierung
7. Allergenspezifität der übertragenen Allergie
8. Vergleiche mit anderen Allergie-Formen vom Spät-Typ
 - a) Übertragung der Tuberkulin-Allergie
 - b) Übertragung von intradermaler Streptokokken- u. Procainallergie
9. Vergleiche zwischen Versuchen an Tier und Mensch
10. Histologische Veränderungen beim passiv übertragenen Ekzem

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material

- 1) Versuchstiere
- 2) DNCB-Lösungen

II. Methodik

- 1) Bestimmung der toxischen Schwelle
- 2) Sensibilisierung
- 3) Auslösung der Tests
- 4) Auswertung der Reaktionen
- 5) Auswahl der Spendertiere
- 6) Herstellung der histologischen Präparate
- 7) Gewinnung der Milzzellensuspensionen
- 8) Injektion der Milzzellensuspensionen

D. ERGEBNISSE

1. Bestimmung der toxischen Schwelle
2. Auswahl der Spendertiere
3. Zellzählungen
4. Übertragungsversuche
5. Dauer der passiven Sensibilisierung
6. Kontrollversuche
7. Feingewebliches Bild der Rezipiententests

E. DISKUSSION

F. ZUSAMMENFASSUNG

G. LITERATURVERZEICHNIS

H. LEBENSLAUF

A. EINLEITUNG

"Auf dem Gebiet der Pathogenese (des Ekzems) herrscht noch große Unklarheit" (MIESCHER, 35). Seit HEBRA auf die Bedeutung chemischer, mechanischer und thermischer Reize hinwies, steht die Vorstellung einer allergischen Genese im Vordergrund. Allein die allergische Theorie ist weit entfernt, alles zu erklären (MIESCHER, 35). Die eine allergische Genese ablehnenden Meinungen reichen von GOUGEROT's (12) Annahme einer Abwehrreaktion gegen toxische Substanzen, welche nur gelegentlich allergischen Charakter habe, bis zu HALTER's (16) Auffassung, daß eine gestörte Reaktionslage nervöser Natur im Gebiet der Endstrombahn verantwortlich sei. Der Einfluß einer "von Reizen hervorgerufenen funktionellen Gleichgewichtsstörung, welche, einmal entstanden, persistiert", wird besonders von MIESCHER (36) hoch eingeschätzt. Während JADASSOHN (22) eine einheitliche Pathogenese des Ekzems im Prinzip für wahrscheinlich hält, vertreten andere Autoren wie TOMASI (56), SABOURAUD (46) und OPPENHEIM (43) die Auffassung, daß der Pathogenese des Ekzems unterschiedliche Mechanismen zu Grunde liegen.

"Das Kontaktekzem hat von jeher eine Sonderstellung eingenommen, indem sein Zusammenhang mit äußeren Noxen durch die Erfahrung belegt wird" (MIESCHER, 37). Dadurch ist das Kontaktekzem der experimentellen Erforschung am ehesten zugänglich. So war es möglich, für das Kontaktekzem als einzige Ekzemform eine pathogenetische Erklärung zu finden, nämlich die einer allergischen Reaktion auf dem Boden einer durch Sensibilisierung erworbenen Reaktionsbereitschaft (MIESCHER, 38). Auch HAXTHAUSEN (19) stellte die Theorie einer Antigen-Antikörper-Reaktion zur Diskussion. So ist der Nachweis von Antikörpern der wichtigste Beweis einer Sensibilisierung.

Bei der allergischen Sensibilisierung vom Früh-Typ können Antikörper nachgewiesen werden. Bei der allergischen Reaktion vom Spät-Typ, zu der neben der Sensibilisierung durch Ekzematogene auch die durch Tuberkulin und andere Infektionsallergene gehören, stößt der Nachweis von Antikörpern jedoch auf besondere

Schwierigkeiten (STORCK, 54). Weder in vivo noch in vitro sind bisher Antikörper nachgewiesen worden (MOSCHOS u. SERRI, 39).

Die passive Übertragbarkeit einer chemospezifischen allergischen Reaktivität auf nicht sensibilisierte Lebewesen ist stets ein besonders sinnfälliger Beweis, daß für die Reproduzierbarkeit des jeweiligen allergischen Phänomens ein der Forschung zugängliches Antikörperprinzip Bedingung ist" (SPIER, 53). Aus diesem Grund sind von zahlreichen Autoren immer wieder Übertragungsversuche unternommen worden, seit LANDSTEINER u. CHASE (28) sowie HAXTHAUSEN (18) über eine gelungene passive Übertragung berichteten. Zuvor hatte schon 1925 URBACH (59) bei Menschen Allergie vom Spät-Typ zu übertragen versucht, indem er von den Reaktionsstellen Blasenflüssigkeit gewann und diese Nicht-Sensibilisierten intrakutan injizierte. Das entsprechende Testmaterial wurde dann an den Injektionsstellen aufgetragen. Doch gehört nach allgemeiner Auffassung zur Sensibilisierung, daß am gesamten Hautintegument allergische Reaktionen hervorgerufen werden können. Dieser Forderung aber wird die URBACH-KÖNIG-STEIN'sche Technik nicht gerecht.

Seit CHASE (6) zeigte, daß die Übertragung der Allergie vom Spät-Typ mit Serum nicht möglich ist, sind Übertragungsversuche mit Serum in neuester Zeit kaum mehr Gegenstand der Forschung. Dagegen wurden fast alle Übertragungsversuche mit Zellen oder mit Zellen als Ausgangsmaterial durchgeführt.

Im Allgemeinen liegen diesen Übertragungsversuchen folgende Fragestellungen zu Grunde:

1. Welche Zellen sind imstande, die Spätallergie vom Ekzem-Typ zu übertragen?
2. Sind auch lebende Zellen hierzu imstande?
3. Wieviel Zellen sind dazu nötig?
4. Wo können die Zellen dem Empfänger injiziert werden?
5. Wo verbleiben die Zellen im Empfänger?
6. Wie lange hält die passiv übertragene Sensibilisierung an?
7. Ist die übertragene Allergie spezifisch?
8. Welche Analogien ergeben sich zur Spät-Allergie vom Tuberkulin-Typ, und welche Vergleiche sind mit der Übertragung anderer Spät-Allergien möglich?

9. Welche Vergleiche sind zwischen Versuchen an Tieren und an Menschen zulässig?
10. Entsprechen die feingeweblichen Veränderungen der nach passiver Übertragung auslösbaren kutanen Reaktion dem Typ der kontakt-allergischen Reaktion?

Da die passive Übertragbarkeit bisher der wichtigste - indirekte - Beweis für eine allergische Sensibilisierung vom Spät-Typ ist, so wie sie der derzeitigen Auffassung entspricht, bedürfen die zahlreichen einander teilweise widersprechenden Arbeiten über die passive Übertragung der Kontakt-Allergie einer Nachuntersuchung. Dieselbe ist, zusammen mit dem Bemühen, die vorhandene Literatur den genannten Fragestellungen entsprechend zu sichten, Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

B. LITERATURÜBERSICHT

1. Für die passive Übertragung der Spät-Allergie vom Ekzem-Typ geeignete Zellen.

Bisher sind Versuche zur passiven Übertragung der Kontakt-Allergie mit Milz-, Thymus-, Lymphknoten- und Peritonealexudatzellen, d. h. vorwiegend lymphatischem Gewebe, bekannt sowie mit Leukozyten und Lymphozyten aus peripherem Blut und aus der Lymphe des ductus thoracicus.

Die Versuchsanordnung von LANDSTEINER u. CHASE (28) wurde in vielen anderen späteren Versuchen beibehalten. Diese Autoren sensibilisierten vier Meerschweinchen gegen Picrylchlorid (PCI) und gewannen von ihnen Peritonealexsudat, welches sie vier nicht sensibilisierten Meerschweinchen intraperitoneal (i. p.) injizierten. Darauf ließ sich im Epikutantest bei zwei Tieren eine Kontakt-Reaktion nachweisen.

Von HAXTHAUSEN (19) wurde die Bedeutung der Lymphozyten bei der Übertragung der Kontakt-Allergie besonders herausgestellt. HAXTHAUSEN vermutet, daß man Kontakt-Allergie mit Granulozyten nicht übertragen könne; er gewann von gegen 1 - Chlor - 2, 4 - Dinitrobenzol (DNCB)-sensibilisierten Meerschweinchen ein granulozytenreiches Peritonealexudat und injizierte es nicht-sensibilisierten Meerschweinchen i. p. Darauf war bei zwei Rezipienten der Epikutantest negativ. Bei einem Tier zeigte sich nur eine unsichere Reaktion. Seine Untersuchungen ergaben, daß es sogar gleichgültig war, ob die injizierten Zellen aus Organextrakten oder aus dem peripheren Blut stammten. HAXTHAUSEN (19) bedauerte, daß es noch keine Methode gegeben habe, weiße Blutzellen voneinander zu trennen. Darum sei die Untersuchung, ob wirklich nur Lymphozyten die Fähigkeit der Übertragung besitzen, sehr erschwert.

Um zu untersuchen, ob sich diese Ergebnisse auch auf den Menschen übertragen ließen, unternahm HAXTHAUSEN (20) 66 Übertragungsversuche. Die

Spender waren gegen verschiedene einfache chemische Verbindungen allergisch, was durch Epikutantests nachgewiesen worden war. Aus dem Spenderblut wurden die weißen Zellen abgetrennt und den Empfängern intrakutan injiziert. Im Epikutantest reagierten nur 6 Versuchspersonen, und zwar mit zweifelhaften Reaktionen und Sofort-Reaktionen. Genauso konnten BAER u. SULZBERGER (1) in 27 Übertragungsversuchen bei gleicher Versuchsanordnung wie HAXTHAUSEN (20) nur 4 unsichere Reaktionen hervorrufen. Gleiche Ergebnisse - in 66 Versuchen dreimal unsichere Reaktionen - erzielten BAER, SERRI u. KIRMAN (2). Auch mit Bluttransfusionen von 4 Patienten mit einer DNCB-Allergie auf 7 nicht-allergische Versuchspersonen konnten HARBER u. BAER (17) die Kontakt-Allergie nicht übertragen. Die Empfänger wurden mit 0,1 % DNCB in Alkohol getestet. Bei einem zweiten Test mit 1 % DNCB reagierten 2 Versuchspersonen. BAER und Mitarbeiter schrieben die gelegentlich positiv ausfallenden Tests nach Injektion der Leuko- und Lymphozytensuspensionen beim Menschen einer aktiven Sensibilisierung zu, auf die besonders die lang anhaltende Sensibilisierung von 8 Monaten hindeute.

Auch MENEHINI u. LEVI (33) konnten am Menschen in 19 Versuchen mit Leukozytensuspensionen, die $0,7$ bis 5×10^8 Zellen enthielten, die passive Übertragung der DNCB-Allergie nicht durchführen. Dagegen betonten JETER und Mitarbeiter (24) die Übertragungsfähigkeit von Leukozyten und auch EPSTEIN u. KLIGMAN (9) gelang die Übertragung der Kontakt-Allergie mit Leukozyten und Lymphozyten beim Menschen. JETER und Mitarbeiter gewannen die Leukozyten aus dem Peritonealexidat DNCB-sensibilisierter Meerschweinchen. Die Leukozytensuspensionen wurden unbehandelten Meerschweinchen i.p. injiziert. Die Empfänger wurden mit einprozentiger DNCB-Lösung epikutan getestet. EPSTEIN u. KLIGMAN legten Wert darauf, daß die Spender stark sensibilisiert (Pentadecylcatechol) waren. Nur solche Versuchspersonen kamen als Spender in Frage, die noch auf eine Verdünnung von $1 : 1\,000\,000$ reagierten. Die Pentadecylcatechol-Allergie wurde in 10 Versuchen zehnmal durch $1,7 \times 10^5$ bis $3,7 \times 10^6$ Lymphozyten, gewonnen aus Blasenflüssigkeit, übertragen. Die DNCB-Allergie und die Allergie gegen einen "Para-Stoff" wurde in 26 Versuchen

zehnmal mit einer Suspension von $1,08 \times 10^8$ bis $2,28 \times 10^9$ Leukozyten und Lymphozyten übertragen. EPSTEIN u. KLIGMAN wiesen besonders darauf hin, daß Zell-Suspensionen vom gleichen Spender bei verschiedenen Rezipienten unterschiedliche, individuelle Reaktionen hervorriefen.

FISCHER (19) verneint auf Grund zahlreicher Versuche (über 260 Empfänger-tiere) die Übertragbarkeit der DNCB-Allergie bei Meerschweinchen durch jegliche Art von Zellen. Er testete Spender wie Empfänger mit 1/4prozentiger DNCB-Lösung. Jedem Empfängertier wurde das Zellmaterial von 5 bis 7 Spendern i.p. injiziert. Zellzählungen wurden allerdings nicht durchgeführt. Die meisten Autoren schlossen sich jedoch der HAXTHAUSEN'schen Auffassung an und arbeiteten mit Lymphozyten, um eine Kontakt-Allergie passiv zu übertragen.

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Herkunft der Zellen, wie sie in den bisherigen erfolgreichen Versuchen verwandt wurden.

Tabelle 1

Ausgangsmaterial der Zellsuspensionen bei positiven Übertragungsversuchen.

Organ	Autor	Jahr
Lymphknoten	Crepea u. Cooke	1948
	Skog	1955
	Turk	1962
	Kind u. Mitarbeiter	1965
Milz	Skog	1955
	De Weck u. Brun	1956
	Grimmer u. Spier	1961
	Turk	1962
	Najarian u. Feldman	1963
	Hellerström	1963

Organ	Autor	Jahr
Milz	Nagai u. Mitarbeiter	1963
	Kind u. Mitarbeiter	1965
Peritoneal-Exidat	Landsteiner u. Chase	1942
	Seeböhm u. Mitarbeiter	1954
	Skog	1955
	De Weck u. Brun	1956
	Nagai u. Mitarbeiter	1963
	Kind u. Mitarbeiter	1965
Thymus	Skog	1955
	Hellerström	1963
	Kind u. Mitarbeiter	1965
Periph. Blut	Haxthausen	1951
Blasenflüssigkeit	Epstein u. Kligman	1957

Die in dieser Tabelle enthaltenen Arbeiten, welche in diesem Kapitel nicht besprochen wurden, werden im Zusammenhang mit anderen Problemen an der betreffenden Stelle erörtert.

2. Versuche mit zerstörten Zellen.

Nachdem die Übertragbarkeit der Kontakt-Allergie durch lebende Zellen sehr wahrscheinlich gemacht werden konnte, (SPIER, 53) und die meisten Autoren die Fähigkeit zur Übertragung den Lymphozyten zusprachen, mußte geklärt werden, ob nur lebende Zellen diese Fähigkeit besitzen, oder mit den Worten HAXTHAUSEN's (19) ausgedrückt, "ob das aktive Prinzip von den Lymphozyten selbst dargestellt wird, oder ob diese Zellen lediglich als Übermittler fungieren". Ein solches von den Zellen ablösbares antikörperartiges Prinzip wird als "Übertragungsfaktor" (Transfer-Faktor) bezeichnet, da es am eindeutigsten im Übertragungsversuch nachgewiesen werden kann (SPIER, 53).

SKOG (51) stellte dazu folgende Versuche an:

Aus Milzen, Thymus und Peritonealexidat von Meerschweinchen, die gegen DNCB sensibilisiert waren, wurde eine Lymphozytensuspension hergestellt. Durch Zugabe von hypertotonischer Kochsalzlösung wurde die Lysis der Lymphozyten erreicht. Die erhaltene Suspension wurde 6 Meerschweinchen teils in das Cavum peritoneale, teils subkutan injiziert. Weder im einen, noch im anderen Fall konnte darauf im Epikutantest der Eintritt einer passiven Sensibilisierung gegen DNCB nachgewiesen werden. Während SPIER (53) schreibt: "Hinsichtlich des Kontakt-Ekzems liegen noch keine Untersuchungen über die Nachweisbarkeit eines Übertragungsfaktors vor", gaben JETER und Mitarbeiter (24) folgende Ergebnisse bekannt:

Peritonealexudat - Leukozyten gegen DNCB sensibilisierter Meerschweinchen wurden durch Ultraschall zerstört. Zellzählungen vor der Beschallung ergaben, daß pro Empfängertier 10^5 bis 10^6 Zellen i. p. injiziert wurden. Wie den Autoren die Übertragung schon mit lebenden Leukozyten gelungen war, so auch mit zerstörten. TURK (57) berichtete über die Übertragung von PCL-Allergie mit zerstörten Lymphozyten. In einer eigenen späteren Arbeit (TURK u. ASHERSON, 58) stellte sich jedoch heraus, daß die "Reaktivität" gegen PCL durch die intravenöse (i. v.) Injektion zerstörter Lymphozyten nur bei etwa 50 % der Versuchstiere (Meerschweinchen) stieg, die "Reaktivität" gegen 2-phenyl-4-ethoxymethylen-Oxazon aber überhaupt nicht. Darauf kamen TURK u. ASHERSON zu dem Schluß, daß "dieses System für die Darstellung eines aktiven Prinzips in sensibilisierten Zellen" nicht geeignet wäre.

Über ähnliche Ergebnisse berichten BLOOM, CHASE u. GOLDSTEIN (4), mit dem Unterschied, daß es sich bei ihnen um DNCB- und Benzoylchloridallergie handelt, und die Lymphozyten - wie bei JETER und Mitarbeitern - durch Ultraschall zerstört wurden, während TURK u. ASHERSON die Zellen nach Extraktion mit einem Puffer und Homogenisieren durch wiederholtes Abzentrifugieren der festen Bestandteile aufarbeiteten. Seit neuestem werden die Ergebnisse von JETER u. Mitarbeiter (24) durch die Untersuchungen von KIND (26) u. Mitarbeitern wieder bestärkt. KIND u. Mitarbeiter zerstörten Lymphozyten

aus Lymphknoten, Milz und Thymus, die sie von DNCB- und Paraphenyl-diaminsensibilisierten Meerschweinchen gewonnen hatten, teils mit Ultraschall, teils durch die Anwendung einer Diffusions-Kammer ("Diffusion-Chamber") und durch Schütteln mit Glaskugeln. Während die Übertragungsversuche mit Suspensionen, nach den letztgenannten Methoden hergestellt, nicht gelangen, konnten die Autoren von 29 Versuchen mit ultraschall-zerstörten Zellen 15 mit positivem Ausgang verzeichnen. Dies gelang jedoch nur bei der Übertragung von Paraphenyldiamin-Allergie; die DNCB-Allergie ließ sich mit zerstörten Zellen nicht übertragen.

In die Versuche mit zerstörten Zellen bei negativem Ausgang fügen sich die Untersuchungen von NAGAI und Mitarbeiter (42) ein, die Meerschweinchen Suspensionen mit zerstörten Milz- und Peritonealexudatzellen i. v. injizierten. Die Autoren ließen vor der Injektion das Allergen, DNCB, auf die Suspension einwirken.

Tabelle 2

Bei den Übertragungsversuchen verwendete Zellzahlen.

	Autor	Jahr	Zellzahlen in 10^8	
Tierversuche	Seebohm u. Mitarb.	1954	3,2	- 14
	Skog	1955	5	- 10
	De Week u. Brun	1956	1,68	- 39
	Grimmer u. Spier	1961	7,5	- 27
	Groth	1963	6,8	- 39
	Nagai u. Mitarb.	1963	1,0	
Versuche am Menschen	Epstein u. Kligman	1957	0,0017	- 13
	Menighini u. Levi	1959	1,8	- 4,65
	Harber u. Baer	1961	46	- 330
	Hellerström	1963	1,1	- 9,4

3. Für die passive Übertragung notwendige Zellzahlen.

Für die Übertragung der Kontakt-Allergie wird von verschiedenen Seiten (SKOG, 51; GRIMMER u. SPIER, 13; EPSTEIN u. KLIGMAN, 9) einer genügend hohen

Zahl zur Injektion verfügbarer Zellen große Bedeutung beigemessen. SKOG (51) berichtet, daß die passive Übertragung der DNCB-Allergie nur gelang, wenn die Zellzahlen über $0,4$ bis 1×10^9 pro Rezipient lagen. Er injizierte in einer Versuchsserie 21 Meerschweinchen Milzzellen-Suspensionen mit Zellzahlen von $95-2024 \times 10^6$ i.p. Von 9 Versuchen mit Zellzahlen unter $0,5 \times 10^9$ verliefen 8 negativ. Noch weiter gingen SEEBOHM und Mitarbeiter (49), die eine Relation zwischen der Zahl der injizierten Zellen und der Stärke der allergischen Reaktion nach Übertragung zu belegen versuchten. In 11 Versuchen wurden $0,37$ bis $1,2 \times 10^9$ Peritonealexsudatzellen nicht sensibilisierten mit ACTH und Cortison behandelten Meerschweinchen i.p. injiziert. (Die Hormone hatten auf die Versuche keinen Einfluß.) In einem Übertragungsversuch mit $0,49 \times 10^8$ Zellen konnte die Epikutanreaktion genauso ++++ bewertet werden, wie in einem anderen mit $1,1 \times 10^9$ Zellen. Der Nachweis eines Zusammenhanges von Zahl injizierter Zellen und Stärke der Reaktion konnte nicht erbracht werden.

Im Gegensatz zu SEEBOHM und Mitarbeiter und SKOG genügten in den Versuchen von HELLERSTRÖM u. Mitarbeiter (21) schon $1,1 \times 10^8$ Thymus- und Milzzellen, um die Kontakt-Allergie gegen Δ_3 -Caren von Meerschweinchen auf Ferkel zu übertragen. Soweit von den Autoren angegeben, sind die übrigen verwendeten Zellzahlen in Tabelle 2 enthalten.

4. Bedeutung des Injektionsmodus der Zellen für die passive Übertragung.

Die meisten passiven Übertragungen der Kontakt-Allergie sind durch intra-peritoneale Injektion (LANDSTEINER u. CHASE, 28; HAXTHAUSEN, 19; JETER u. Mitarbeiter, 24; FISCHER, 10; SEEBOHM u. Mitarbeiter, 49; SKOG, 51; DE WECK u. BRUN, 60; GRIMMER u. SPIER, 13, oder - seltener - durch intravenöse Injektion (TURK, 57; TURK u. ASHERSON, 58; NAJARIAN u. FELDMANN, 41; NAGAI u. Mitarbeiter, 42) der Zellen durchgeführt worden. Beim Menschen, wo die passive Übertragung der Kontakt-Allergie, die bisher nur EPSTEIN u. KLIGMAN (9) gelang, wird naturgemäß die subkutane Injektion bevorzugt. Im Tierversuch zeigte SKOG (51),

daß die Übertragung durch subkutane Injektion der Zellen nicht möglich ist. Warum dies nicht gelingt, ist nicht geklärt (STORCK, 55). Zwei Versuche von CREPEA u. COOKE (7) befassen sich mit der Übertragung der Kontakt-Allergie gegen Gift-Efeu auf den fötalen Organismus des Meerschweinchens. Dabei konnte eine diaplazentare Übertragung nicht nachgewiesen werden.

5. Verbleib der übertragenen Zellen im Empfänger.

HAGERMAN (15) untersuchte die zeitliche Differenz zwischen dem Eintreffen von i.p. und i.v. injizierten Lymphozyten, die mit Fluorchrom markiert waren, in der Haut. Die i.p. injizierten Zellen stellten sich mit 2 Stunden Verzögerung in der Haut ein, während die i.v. injizierten schon nach einer Stunde nachweisbar waren.

Um etwas über "das Schicksal der Zellen im Körper" nach der Injektion zu sagen, markierte TURK (57) Lymphozyten aus Milz, Lymphknoten und periphere Leukozyten mit ^{51}Cr und injizierte sie in die Venen von Meerschweinchen. Die Tiere wurden gleich nach der Injektion mit einer einprozentigen PCl-Lösung in Olivenöl epikutan getestet. 24 Stunden später entsprach die Reaktivität des Testareals 0,01 bis 0,05 % der injizierten Zellen. Außerdem verteilte sich die Radioaktivität 24 Stunden nach der Injektion zu 40 - 50 % auf die Leber, zu 6 % auf die Milz, zu 7,5 % auf die Lungen und zu nur 1 % auf den Kreislauf, während 10 Minuten nach der Injektion die Verteilung folgendermaßen gewesen war: Leber ebenfalls 40 - 50 %, Milz 1 %, Lungen 35 %, Kreislauf 3,5 %. Eine gesteigerte Affinität der injizierten Zellen zum Testareal konnte TURK nicht finden, da die Radioaktivität des nicht getesteten Hautintegumentes nicht niedriger war.

6. Dauer der passiven Sensibilisierung

SKOG (51) testete Meerschweinchen nach der passiven Übertragung 5 Tage lang, um die Dauer einer passiven Sensibilisierung gegen DNCB zu bestimmen.

Er fand, daß sie bei 4 Tieren (von 11) schon am dritten Tag (72 Stunden nach Zelleninjektion) nachließ und am fünften Tag nur noch bei 2 Meerschweinchen nachweisbar war. Hier erwog SKOG die Möglichkeit einer aktiven Sensibilisierung durch das wiederholte Testen mit 1 % DNCB-Lösung in Olivenöl.

Dagegen war der Epikutantest mit PCI 1 % und 0,1 % in Olivenöl in der Arbeit von DE WECK u. BRUN (60) bei 2 Meerschweinchen noch am 30. Tag, bei einem Tier am 25. Tag und einem am 20. Tag positiv (von 5 Versuchen). Die Autoren testeten - anders als SKOG - nur zweimal und versichern, beim Testen keine primär toxischen Konzentrationen verwandt zu haben. DE WECK u. BRUN weisen darauf hin, daß durch die Injektion von sensibilisierten Zellen auch die Möglichkeit einer aktiven Sensibilisierung gegeben ist.

EPSTEIN u. KLIGMAN (9) konnten beim Menschen die passive Sensibilisierung 3 - 14 Monate nach der subkutanen Injektion der Zellen nachweisen.

7. Allergen-Spezifität der übertragenen Allergie.

NAJARIAN u. FELDMAN (41) injizierten markierte Zellen von tuberkulin-allergischen und nicht markierte Zellen von dinitrofluorbenzol-(DNFB)-allergischen Tieren und umgekehrt in den gleichen Empfänger. Wenn mit DNFB und Tuberkulin getestet wurde, stellte sich heraus, daß die markierten Zellen sich dorthin begaben, wo das homonome Allergen aufgetragen worden war. An der Stelle, wo das andere Allergen aufgetragen worden war, fand sich dagegen keine Radioaktivität.

8. Vergleiche mit anderen Allergieformen von Spät-Typ.

a) Übertragung der Tuberkulin-Allergie.

Von EPSTEIN u. KLIGMAN (9) wird die Meinung vertreten, daß es sich bei der allergischen Reaktion vom Ekzem-Typ und bei der allergischen Reaktion vom Tuber-

kulin-Typ um den gleichen Mechanismus handle. Wie die Kontakt-Allergie ist auch die Tuberkulin-Allergie nicht mit Serum, sondern nur mit Zellen passiv zu übertragen, und die Hautsensibilisierung wird ebenfalls nach 24 - 72 Stunden manifest (STORCK, 55). Die oben beschriebenen Versuche von TURK (57) über den Verbleib der Zellen und von NAJARIAN u. FELDMAN (41) über die Allergenspezifität sind von diesen Autoren auch zur Übertragung der Tuberkulin-Allergie bei gleicher Versuchsanordnung mit den gleichen Ergebnissen durchgeführt worden, und auch NAGAI und Mitarbeiter (42) stellten in Parallelversuchen mit DNCB und Tuberkulin in keiner Weise Unterschiede fest.

Trotz der Gemeinsamkeiten unterscheiden sich die Übertragungsversuche der Tuberkulin-Allergie in mancherlei Hinsicht von der Kontakt-Allergie:

- α) die Allergie vom Tuberkulin-Typ wurden bereits wiederholt auch beim Menschen eindeutig mit Leukozytensuspensionen übertragen,
- β) die Übertragung mit zerstörten Zellen gelang in zahlreichen Versuchen,
- γ) für mehrere gelungene Versuche wird eine wesentlich niedrigere Zellzahl angegeben, als zur Übertragung der Kontakt-Allergie notwendig ist,
- δ) die passive Übertragung kann auch durch subkutane Injektion der Suspensionen erreicht werden.

Am Menschen wurde die Tuberkulin-Allergie von LAWRENCE (30) mit lebenden Leukozyten des peripheren Blutes in 12 aufeinanderfolgenden Fällen passiv übertragen. Kontrollversuche mit negativen Spendern verliefen negativ. LAWRENCE verwandte als Testkonzentrationen 1,0 mg Alt-Tuberkulin oder 0,005 mg "Purified Protein Derivate" (PPD). In gleicher Weise konnten JENSEN und Mitarbeiter (25) in 18 aufeinanderfolgenden Fällen am Menschen die Tuberkulin-Allergie mit lebenden Leukozyten übertragen. Die Spender waren teilweise gegen 3 verschiedene Tuberkuline allergisch, das "Human Tuberkulin, Battey Tuberkulin und avian Tuberkulin". Es fiel auf, daß das Human Tuberkulin sich am besten übertragen ließ. Wenn die menschlichen Spender an einer Sarkoidose erkrankt sind, wird dadurch die Übertragung nicht beeinträchtigt (URBACH und

Mitarbeiter, 59). Anlässlich einer Transfusion von je 750 ml Blut in die Venen von 6 Säuglingen konnte SCHLANGE (48) die Tuberkulin-Allergie in allen Fällen übertragen. Auch mit einem Hautexsudat gelang BRAUNSTEINER und Mitarbeiter (5) die passive Übertragung am Menschen.

Im Tierversuch konnten KIRCHHEIMER und Mitarbeiter (27) die Übertragung der Tuberkulin-Allergie mit Leukozyten in 10 Versuchen nicht bestätigen. Die Zellen waren intraperitoneal injiziert worden. Doch beschreiben JANSEN u. v. DELDEN (23) mehrere erfolgreiche Übertragungsversuche mit Leukozyten am Schwein.

LAWRENCE (32) konnte als erster exakt nachweisen, daß sich die Allergie vom Tuberkulin-Typ mit Leukozyten-Extrakten übertragen läßt. Die Leukozyten stammten aus dem peripheren Blut von tuberkulin-allergischen Patienten. Sie wurden durch Lysis, Einfrieren und Auftauen zerstört. Die Zellaufbereitungen wurden intrakutan, subkutan und intramuskulär injiziert. Kontrollversuche bewiesen, daß die Empfänger durch die Injektion nicht passiv sensibilisiert wurden, wenn auch die Spender nicht allergisch waren. Alle menschlichen Empfänger wurden vor der Injektion mit der gleichen Tuberkulinkonzentration mit negativen Ergebnissen getestet, auf die sie nach der Injektion positiv reagierten. In einer späteren Arbeit von LAWRENCE u. PAPPENHEIMER (29) wurde die Übertragbarkeit mit zerstörten Zellen auf den "Transfer-Faktor" zurückgeführt. Diesen Transfer-Faktor geben die Leukozyten nach Zentrifugieren an das Medium, welches als Überstand bleibt, ab, wenn die Leukozytensuspension mit PPD behandelt wird.

An die Ergebnisse von LAWRENCE u. Mitarbeiter anknüpfend, unternahmen CUMMINGS u. Mitarbeiter (8) Parallelversuche mit unbehandelten und zerstörten Peritonealexsudat- und Milzzellen an Meerschweinchen. Die Übertragung konnte in allen Fällen durchgeführt werden. Nur das Erhitzen auf 60 ° C für 15 Minuten verhinderte die passive Übertragung. Es war auffällig, daß die allergischen Reaktionen nach der Übertragung mit Milzmaterial schwächer waren als mit Peritonealexsudat-Material.

Im Gegensatz zu LAWRENCE u. Mitarbeiter zerstörten CUMMINGS u. Mitarbeiter die Zellen durch Ultraschall und zentrifugierten danach die festen Zellbestandteile ab.

Weitergehende Versuche wurden von BARAM u. MOSKO (3) durchgeführt. Von ihnen wurden die Leukozyten tuberkulin-allergischer Patienten durch Ionenaustauschchromatographie in 7 Fraktionen aufgetrennt. Mit 4 Fraktionen konnte die Tuberkulin-Allergie passiv übertragen werden, wovon sich 2 durch eine besondere Übertragungsfähigkeit auszeichneten. In den 4 Fraktionen konnten eine gemeinsame gamma-globulin-ähnliche Komponente papierelektrophoretisch nachgewiesen werden. SKOG (52) konnte die Übertragbarkeit der Tuberkulin-Allergie in seinen Versuchen am Meerschweinchen mit lysierten Lymphzellen nicht nachweisen. Während in 15 Parallelversuchen mit unbehandelten Zellen die passive Übertragung gelang, waren genauso viele Versuche mit zerstörten Zellen, aber gleichen Zellzahlen, negativ. Auch NAGAI und Mitarbeiter (42) konnten durch die Injektion zerstörter Zellen keine Übertragung hervorrufen.

Die für die Übertragung der Kontakt-Allergie aufgeführten Autoren gaben im Durchschnitt $10^8 - 10^9$ injizierte Zellen für die passive Übertragung der allergischen Spät-Reaktionen. Keiner der Autoren, die über eine passive Übertragung der Spät-Allergie vom Tuberkulin-Typ berichten, injizierte mehr als $10^7 - 10^8$ Zellen, im allgemeinen jedoch nur 10^6 Zellen. CUMMINGS und Mitarbeiter (8) verwendeten für die Übertragung der Tuberkulin-Allergie mit lebenden Zellen Zellzahlen von 2,5 bis 5×10^6 , mit zerstörten Zellen Zahlen von 2,5 bis $7,5 \times 10^6$. BRAUNSTEINER und Mitarbeiter (5) injizierten den Versuchspersonen 15 bis 30 Millionen Hautexsudatzellen. JANSEN u. v. DELDEN (23) übertrugen die Tuberkulin-Allergie im Tierversuch mit $5,7 - 58,69 \times 10^8$ lebenden und zerstörten Lymphozyten und Leukozyten, im gemischten Versuch mit menschlichen Spendern und tierischen Empfängern mit Zellzahlen zwischen $6,6$ und $46,1 \times 10^7$. Während bei diesen gelungenen Versuchen die Zellzahlen nur um ein bis zwei Zehnerpotenzen unter denen der Versuche zur Kontakt-Allergie liegen, reagierten in den Untersuchungen von SIMICEK u. BEHOUNKOVA (50) die Empfängertiere auch nach der Injektion von 10^3 Zellen (!) allergisch. Es handelte sich um Zellsuspensionen aus dem Lymphknoten- und Pleurapunktat tuberkulöser (aktive Sensibilisierung?)

Patienten und um Meerschweinchen als Empfängertiere. - SKOG (52) benutzte in seinen negativen Übertragungsversuchen mit zerstörten Zellen $0,02 - 1,2 \times 10^6$ Zellen, in den positiven Versuchen mit lebenden Lymphozyten $5,8 - 9,9 \times 10^6$ Zellen. In der gleichen Größenordnung liegen die Zellzahlen von PINKUS und Mitarbeiter (44). Sie verwandten $5 - 10 \times 10^6$ Peritonealexsudatzellen.

Neben der intraperitonealen Injektion, die von CHASE (6) SKOG (52), CUMMINGS und Mitarbeiter (8) und SIMICEK u. BEHOUNKOVA (50) geübt wurde und der intravenösen Injektion, die von CHASE (6), SCHLANGE (48), METAXAS u. METAXAS-BÜHLER (34) und NAJARIAN u. FELDMAN (41) angewandt wurden, wurden zur Übertragung der Tuberkulin-Allergie die Zellen und Zellextrakte bei positiven Ergebnissen auch intra- und subkutan injiziert. Das gilt besonders für den Menschen, für den, außer von LAWRENCE (30) die intramuskuläre Injektion der Suspensionen, keine andere Applikationsform beschrieben wurde. Hierher gehören die Versuche von JENSEN und Mitarbeiter (25), LAWRENCE (30) und BRAUNSTEINER und Mitarbeiter (5). Im Tierversuch wurde die subkutane Injektion von SKOG (52) und JANSEN u. v. DELDEN (23) durchgeführt. Sie alle bestätigen die Möglichkeit der subkutanen Injektion.

Die Zahl der Autoren, die eine passive Sensibilisierung von wenigen Tagen fanden, und die Zahl derer, die eine manchmal Monate andauernde passive Sensibilisierung fanden, halten sich die Waage. CHASE (6) SKOG (52), METAXAS u. METAXAS-BÜHLER (34) und BARAM u. MOSKO (3) stellten fest, daß die passiv übertragene Tuberkulin-Allergie nur wenige, meist 4 - 5 Tage nachzuweisen war. Dagegen verzeichneten JANSEN u. v. DELDEN (23) eine Dauer von 16 und 30 Tagen und LAWRENCE (30), SCHLANGE (48) und BRAUNSTEINER (5) sogar eine Dauer bis zu 3 Monaten.

b) Übertragung von Streptokokken- und Procain-Allergie.

Außer der Tuberkulin-Allergie wurde auch eine Reihe von anderen Spät-Allergien gegen intradermal zugeführte Allergene, teils bakterieller Abstammung,

passiv übertragen. Von LAWRENCE (31) wurde die Ähnlichkeit der Ergebnisse von Übertragungsversuchen mit Streptokokkus-allergischen Patienten und mit Tuberkulin-allergischen Patienten betont. LAWRENCE gelang die Übertragung einer solchen Allergieform von Versuchspersonen, die sich gegen abgetötete, intakte Streptokokken sowie Streptokinase-Streptodornase und Streptokokkus-M-Substanz allergisch erwiesen, auf nicht-allergische Versuchspersonen. Während LAWRENCE (31) die Übertragung in 14 geschlossenen Fällen mit lebenden Leukozyten übertrug, zeigte LAWRENCE (32) in 32 Versuchen, daß die Übertragung auch mit zerstörten Zellen möglich war. Als eine weitere Spät-Allergie vom Tuberkulin-Typ wird die "Intradermal-reaction" auf Procain von FREEDMAN u. FISH (11) bezeichnet. Sie wurde am Menschen in 6 von 11 Versuchen mit lebenden Leukozyten, in 2 von 6 Fällen mit durch Einfrieren und Auftauen und Ultraschall erzeugten Zellextrakten übertragen.

9. Vergleiche zwischen Versuchen an Tier und Mensch.

Die Untersuchungen über die Kontakt-Allergie ergaben für Mensch und Tier verschiedentlich unterschiedliche Ergebnisse, z. B. die seltene Übertragung der Kontakt-Allergie am Menschen im Gegensatz zum Tierversuch. ROSENTHAL und Mitarbeiter (45) konnten in 5 Versuchen die Kontakt-Allergie mit menschlichen Leukozyten, die intraperitoneal injiziert wurden, nicht auf Meerschweinchen übertragen. EPSTEIN u. KLIGMAN (9) vertreten jedoch die Ansicht, daß Meerschweinchen und Menschen in allergischen Vorgängen einander gleichzusetzen seien. Bezüglich der Übertragung der Tuberkulin-Allergie unterscheiden sich die Untersuchungsergebnisse an Mensch und Tier nicht. Auch gelang die Übertragung der Tuberkulin-Allergie von Menschen auf Tiere. SIMICEK u. BEHOUNKOVA (50) unternahmen dazu 60 Übertragungsversuche, von denen 36 positiv verliefen. Die intraperitoneal injizierten Zellen stammten aus dem Lymphknoten- und Pleurapunktat tuberkulöser Patienten. JANSEN u. v. DELDEN (23) übertrugen die Tuberkulin-Allergie von tuberkulin-allergischen Patienten in 13 Fällen auf normale Hausschweine, wobei nur 3 nicht passiv sensibilisiert werden konnten.

10. Das feingewebliche Bild der Rezipienten-Tests.

Die grundsätzliche Frage, ob das feingewebliche Bild der bei den Rezipienten erzeugten Kontaktreaktion mit dem des Kontaktekzems bei aktiv sensibilisierten Individuen übereinstimmt, kann noch nicht als endgültig entschieden angesehen werden. Bei den Übertragungsversuchen am Menschen wurden unseres Wissens keine entsprechenden histologischen Untersuchungen durchgeführt, so daß sich unsere bisherigen Kenntnisse lediglich auf die im Tierexperiment gewonnenen Ergebnisse beziehen.

Die ersten derartigen Untersuchungen stammen von DE WECK u. BRUN (60). Die Autoren fanden zwar nach dem passiven Transfer makroskopisch sichtbare Veränderungen im Sinne eines Kontaktekzems, bei der feingeweblichen Untersuchung konnte jedoch das Vorhandensein einer Spongiose nicht nachgewiesen werden. Lediglich bei der Reaktion an der Meerschweinchenzitze wurde einmal eine geringe Spongiose beobachtet.

Diese negativen Befunde veranlaßten GRIMMER u. SPIER (13), ähnliche Versuche durchzuführen. Bei 11 Übertragungsversuchen konnte in jedem Rezipientenfeld histologisch eine eindeutige Spongiose gefunden und anhand von Mikrofotos belegt werden. Entsprechende Veränderungen fanden sich auch in klinisch "stummen" Reaktionsfeldern.

Da beide Forschergruppen mit verschiedenen Methoden arbeiteten, wäre diese Diskrepanz noch durchaus zu erklären. Die eingehenden Untersuchungen von GROTH (14) machten die Situation jedoch erneut unübersichtlich. GROTH ging im Wesentlichen nach der Methode von GRIMMER u. SPIER vor, allerdings wurde der Zellsuspension EDTA zugesetzt. Bei insgesamt 29 Übertragungsversuchen konnte die Reaktion bei den Rezipienten makroskopisch fast durchwegs als positiv bezeichnet werden (15 bzw. 20 DNCB/cm²). Bei der histologischen Untersuchung von insgesamt 58 Testfeldern der Rezipienten stellte GROTH jedoch nur in zwei Exzisten eine Spongiose fest. (Leider sind in der Arbeit von GROTH keine Abbildungen enthalten.) Auch die Versuchsergebnisse von NAJARIAN u. FELDMAN (41) entsprechen histologisch nicht ganz dem Bild einer ekzematösen Kontaktreaktion.

C. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

I. Material.

- 1) Versuchstiere: Als Versuchstiere wurden männliche Albino-Meerschweinchen mit einem Gewicht von 450 bis 700 g verwendet. Sie hatten vor Versuchsbeginn noch nie Kontakt mit DNCB. Die Tiere, an denen die toxische Schwelle bestimmt worden war, wurden später weiter sensibilisiert und als Donatoren verwendet. Zur Sensibilisierung wurden vorwiegend jüngere Meerschweinchen verwendet, als Rezipienten vorwiegend ältere.
- 2) DNCB-Lösungen: Als Ekzematogen wurden alkoholische DNCB-Lösungen benutzt (96 %iger Alkohol). Es wurde mit 6 verschiedenen Konzentrationen gearbeitet. Für die Epikutantests wurden 6 Lösungen in folgenden Konzentrationen hergestellt:

In 0,02 ml Lösungsmittel 10, 15, 20 bzw. 40 Gamma DNCB.

In 0,01 ml Lösungsmittel 70 bzw. 100 Gamma DNCB.

II. Methodik.

- 1) Bestimmung der toxischen Schwelle: 22 Meerschweinchen wurden dreimal getestet, das erste Mal mit 10, 20 und 40 Gamma DNCB pro cm^2 , das zweite Mal mit 40, 70 und 100 Gamma und das dritte Mal mit 10, 20 und 40 Gamma. Zwischen dem ersten und zweiten Test lagen 9 Tage, zwischen dem zweiten und dritten 21 Tage.
- 2) Sensibilisierung: 5 %ige DNCB-Lösung wurde mit einem vollgetränkten Wattebausch dreimal in der Woche auf die mit einer elektrischen Schermaschine rasierten Nacken und Rücken der Meerschweinchen aufgetragen. Die Sensibilisierung der Spendertiere von Gruppe 1 wurden zwischen Februar und April vorgenommen. Die Tiere der Gruppen 2 und 3 wurden zwischen April und Juni sensibilisiert. Der Eintritt der Sensibilisierung wurde mit einer 0,75 %igen DNCB-Lösung nachgewiesen.
- 3) Auslösung der Tests: Auf der rechten Flanke der Meerschweinchen wurde ein ca. 10 cm^2 großes Hautareal mit einer elektrischen Schermaschine glattrasiert. Über eine Fläche von 1 cm^2 wurden mit einer Mikropipette 0,02 bzw. 0,01 ml Lösung verstrichen.

- 4) Auswertung der Reaktion: Die Reaktionen wurden 24 Stunden und 48 Stunden nach Auftragen der Lösung abgelesen. Die Stärke der Reaktionen wurde folgendermaßen bewertet:
- | | |
|--------------------------|-----|
| keine sichtbare Reaktion | Ø |
| unsichere Reaktion | + |
| | - |
| schwache Rötung | (+) |
| deutliche Rötung | + |
| Rötung und Schwellung | ++ |
- 5) Auswahl der Spendertiere: Alle der Sensibilisierung unterzogenen Meer-schweinchen wurden auf ihre Tauglichkeit als Spender geprüft und mit einer DNCB-Lösung von 15 Gamma Flächenkonzentration pro cm^2 24 Stunden vor den Übertragungsversuchen getestet.
- 6) Herstellung der histologischen Präparate: Aus den Reaktionsfeldern wurde in Äthernarkose ein Hautstück mit Schere und Pinzette exzidiert. Die Exzisate wurden in Bouin'scher Lösung fixiert, in Paraffin eingebettet, und die Schnitte mit HE gefärbt.
- 7) Gewinnung der Milzzellensuspensionen: Die Spendertiere wurden im Äther-topf getötet. Nach bogenförmiger Durchtrennung von Haut und Muskulatur wurde ein Lappen vom freiliegenden Peritoneum abpräpariert. Nach dessen Eröffnung wurde der Darm zur Seite gedrängt und die Milz am Hilus abgetrennt. Bis zur Weiterverarbeitung wurden die Milzen in NaCl-Lösung aufbewahrt. Dann wurden sie mit der Schere möglichst fein zerstückelt und die Stückchen mit einem Pistill durch ein Nylonnetz gepreßt. Die im Mörser befindliche Suspension wurde 10 Minuten bei 230 g zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert, der Bodensatz noch einmal durch ein Nylonnetz filtriert. Die Zellsuspension wurde für die Injektion mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Dieser Suspension wurden Proben für Zellzählungen entnommen.
- 8) Injektion der Milzzellensuspensionen: Die Milzzellensuspensionen wurden 2 Rezipienten intraperitoneal, einem subkutan und 18 Versuchstieren intrakardial injiziert. Die i.p. und s.c. behandelten Tiere wurden erst nach 24 Stunden, die intrakardial behandelten sofort nach Injektion der Zellen getestet.

D. ERGEBNISSE

1. Bestimmung der toxischen Schwelle.

Die Ergebnisse der Tests sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Beim ersten Test reagierte keines der Tiere. Beim zweiten Test mit 40, 70 und 100 Gamma reagierten 2 Tiere auf keine der Konzentrationen, und eines mit einer unklaren Reaktion auf 70 und 100 Gamma. Von den übrigen Tieren reagierte eines auf 20 Gamma mit einer unklaren Reaktion, 2 mit deutlicher Rötung. Alle restlichen Meerschweinchen entwickelten auf 70 und 100 Gamma eine deutliche Rötung bzw. Rötung mit Schwellung. 2 Tiere blieben im 100-Gamma-Test mit einer schwachen Rötung hinter dem 70-Gamma-Test zurück, in dem sie mit einer deutlichen Rötung reagiert hatten. Im dritten Test reagierte keines der Tiere auf 10 Gamma. Bei 3 Meerschweinchen war die Reaktion auf 20 und 40 Gamma nicht sicher zu beurteilen, 6 Tiere hatten auf 40 Gamma eine unsichere Reaktion, ein Tier eine schwache und 2 Tiere eine deutliche Rötung. Alle anderen Tiere blieben ohne Reaktion.

2. Auswahl der Spendertiere.

Die Tests der sensibilisierten Meerschweinchen mit 15 Gamma DNCB cm² erbrachten eine Sensibilisierung aller als Spender vorgesehenen Tiere.

3. Zellzählungen.

Die den Milzzellensuspensionen entnommenen Proben für die Zellzählungen enthielten von 0,59 bis $6,6 \times 10^8$ Zellen pro Rezipient (s. Tb. 4 u. 5).

Tabelle 3

Bestimmung der toxischen Schwelle. Ergebnisse wiederholter Tests mit DNCB (in Gamma) bei nicht vorbehandelten Tieren (24-Std.-Reaktionen).

DNCB γ /cm ² in ml	1. Test			2. Test			3. Test		
	10	20	40	40	70	100	10	20	40
	0,02	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02
Tier				9 Tage n. d. 1. Test			30 Tage n. d. 1. Test		
1	∅	∅	∅	∅	+	+	∅	∅	∅
2	∅	∅	∅	+	+	+	∅	∅	+
3	∅	∅	∅	+	++	++	∅	∅	+
4	∅	∅	∅	∅	++	+	∅	∅	(+)
5	∅	∅	∅	∅	+	+	∅	∅	∅
6	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	+
7	∅	∅	∅	∅	++	+	∅	+	+
8	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
9	∅	∅	∅	∅	+	+	∅	∅	∅
10	∅	∅	∅	∅	++	++	∅	∅	+
11	∅	∅	∅	∅	+	+	∅	∅	+
12	∅	∅	∅	∅	++	++	∅	∅	∅
13	∅	∅	∅	∅	+	+	∅	∅	∅
14	∅	∅	∅	∅	+	++	∅	+	+
15	∅	∅	∅	∅	+	++	∅	∅	∅
16	∅	∅	∅	∅	+	++	∅	∅	∅
17	∅	∅	∅	∅	+	+	∅	∅	∅
18	∅	∅	∅	∅	+	+	∅	∅	∅
19	∅	∅	∅	∅	+	+	∅	∅	∅
20	∅	∅	∅	+	++	++	∅	+	+
21	∅	∅	∅	∅	+	(+)	∅	∅	∅
22	∅	∅	∅	∅	+	(+)	∅	∅	∅

4. Übertragungsversuche (Tabelle 4 und 5).

In der ersten Gruppe (Tab. 4) reagierten im ersten Test alle 5 Rezipienten, die von 9 Spendern Lymphozyten empfangen hatten, mit deutlichen Rötungen, in einem Fall sogar mit Rötung und Schwellung sowohl auf 15 Gamma als auch auf 20 Gamma DNCB / cm^2 . In den Versuchen der Gruppen 2 und 3 (Tab. 5) zeigten alle 11 Meerschweinchen, welche intrakardial behandelt worden waren, beim ersten Test und 24 Stunden danach deutliche Rötungen, die mit 15 Gamma DNCB / cm^2 gleich nach der Injektion aufgetragen, hervorgerufen wurden.

5. Dauer der passiven Sensibilisierung.

Die beiden Meerschweinchen in Gruppe 1, denen die Suspensionen intraperitoneal bzw. subkutan injiziert worden waren, zeigten auf den 2. Test nach 72 Stunden keine Reaktion mehr. Bei allen übrigen Tieren, denen die Suspensionen intrakardial injiziert worden waren, konnte die passive Sensibilisierung z. T. länger verfolgt werden. Von 14 Tieren reagierten 8 auf die 2. Testung mit einer deutlichen Rötung, ebenso viele auf den 3. Test. Auf den 4. Test nach 96 Stunden reagierten nur noch 4, zwei davon sehr schwach.

6. Kontrollversuche (s. Tabelle 6).

Die Milzen von 5 nicht sensibilisierten Meerschweinchen wurden nach dem beschriebenen Verfahren verarbeitet und zur Kontrolle die Suspension 4 nicht-sensibilisierten Tieren intrakardial injiziert. Die Tiere wurden, wie alle Empfängertiere, viermal alle 24 Stunden mit 15 Gamma DNCB / cm^2 getestet. Es wurden keine Reaktionen beobachtet.

Tabelle 4

Ergebnisse der Übertragungsversuche von Gruppe 1

24-Stunden-Reaktionen 9 Spender E = Reaktionsfeld histologisch untersucht.

Empf.	Zellz. i. 10 ⁸	Art d. Übertr.	ml	Test- konz. γ /DN _{CB} cm ²	Zeitpunkt der Auslös. (Std. n. Übertr.)			
				0	24	48	72	
1	4,1	i. p.	3,5	15		+ E	∅	
				20		+ E	∅	
2	4,1	s. c.	3,5	15		++ E	∅	
				20		++ E	∅	
3	0,59	i. card.	0,5	15	+ E	(+) E	+	∅
				20	+ E	+ E	+	∅
4	0,59	i. card.	0,5	15	+ E	(+) E	+	∅
				20	+ E	+ E	++	∅
5	1,17	i. card.	1,0	15	+ E	gestorben		
				20	+ E	gestorben		

Tabelle 5

Ergebnisse der Übertragungsversuche von Gruppe 2 und 3

Injektion der Zellen intracardial. Testkonzentration $15 \gamma / \text{cm}^2$

19 Spender, 24-Stunden-Reaktionen. E = Reaktionsfeld histologisch untersucht.

Empf.	Zellz. i. 10^8	ml	Zeitpunkt der Auslösung (Stunden n. Übertrag.)			
			0	24	48	72
6	0,75	0,3	+ E	+ E	+ E	+
7	4,4	1,0	+	+	ø E	ø
8	6,6	1,5	+ E	+ E	ø	ø
9	5,28	1,2	+ E	+ E	+	+
10	2,65	0,5	+ E	ø	+ E	(+)
11	2,65	0,5	+ E	ø	ø	ø
12	2,65	0,5	+	ø	+ E	ø
13	2,65	0,5	+ E	+ E	+ E	ø
14	2,65	0,5	+ E	ø	ø	ø
15	2,65	0,5	+ E	ø	+ E	ø
16	2,65	0,5	+ E	ø	ø E	+

Tabelle 6

Kontrollversuche. Testkonzentration $15 \text{ Gamma} / \text{cm}^2$.

5 Spender, Zellen intracardial injiziert. 24-Stunden-Reaktionen

E = Reaktionsfeld histologisch untersucht

Empf.	Zellz. i. 10^8	ml	Zeitpunkt der Auslösung (Stunden n. Übertragung)			
			0	24	48	72
12	2,25	0,5	ø E	ø	ø	ø
18	2,25	0,5	ø E	ø	ø	ø
19	2,25	0,5	ø E	ø	ø	ø
20	1,80	0,4	ø E	ø	ø	ø

7. Feingewebliches Bild der Rezipienten-Tests.⁺)

Die histologische Untersuchung ergab bei Tier 1 (intraperitoneale Injektion) das Fehlen jeglicher Spongiose, das vorhandene perivasale Infiltrat war nur schwach ausgeprägt. Beim zweiten Tier (subkutane Injektion) war eine schwache (bei 15 Gamma DNCB / cm²) bzw. eine deutliche (20 Gamma DNCB / cm²) Spongiose vorhanden. Bei den übrigen Tieren fand sich immerhin bei der Hälfte (15) der 30 Excisate eine Spongiose, die jedoch teilweise sehr schwach war und nur bei Durchsicht zahlreicher Schnitte gefunden wurde. Außerdem bestanden vorwiegend perivasale Infiltrate aus lymphohistiocytären Zellen mit Tendenz zur Invasion in die Epidermis.

Bei den Kontrolltieren ließen sich Spongiosen nicht nachweisen.

⁺) Für die Auswertung der histologischen Präparate danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. F. Schröpl.

E. DISKUSSION

Die Übertragbarkeit der Kontakt-Allergie mit Lymphozyten, so wie sie von den in Tabelle 1 aufgeführten Autoren vertreten wird, wurde durch unsere Versuche bestätigt. Aus welchem Grund FISCHER die passive Übertragung nicht gelang, ist nicht ohne weiteres verständlich. Seine Methode zur Herstellung der Lymphozytensuspension unterscheidet sich nur wenig von der unseren, und es hat den Anschein, als ob nichts unternommen worden wäre, was den Zellen die Fähigkeit zur Übertragung der Kontakt-Allergie genommen haben könnte. Dieses Vorgehen bestätigte die Ergebnisse SKOG's, daß die Übertragung der Kontakt-Allergie mit zerstörten Zellen nicht möglich sei. Ebenso scheint in FISCHER's Versuchen die Zahl der injizierten Zellen ausreichend gewesen zu sein. Es wurden keine Zellzählungen durchgeführt, doch kann die Zahl der von 5 - 7 Spendern pro Empfänger als ausreichend angesehen werden, da auch SKOG mit Zellmaterial von 5 Spendern erfolgreiche Übertragungsversuche durchführte. Nach unseren Untersuchungen hat es auch den Anschein, daß SKOG die untere Grenze der notwendigen Zellzahl mit $0,4 \times 10^9$ zu hoch ansetzte, da bei 3/4 unserer 16 Übertragungsversuche die Zahl mit $0,59 - 2,65 \times 10^8$ darunter liegt. Diese Ergebnisse stimmen mit den Untersuchungen von HELLERSTRÖM und Mitarbeiter als auch EPSTEIN u. KLIGMAN überein. Doch muß auch eine Abhängigkeit der notwendigen Zellzahl von der Injektionsart der Zellsuspensionen erwogen werden, für die die bisherigen Versuche jedoch noch keinen Anhalt bieten. Die Vermutung, daß die Stärke der Reaktion auch von der Zahl der injizierten Zellen abhängt, wurde durch SEEBOHM's und Mitarbeiter wie unsere Versuche nicht gefestigt.

Im Gegensatz zu SKOG gelang uns die passive Übertragung der Kontakt-Allergie, wenigstens nach makroskopischer Beurteilung, durch die subkutane Injektion der Suspensionen, allerdings nur in einem Fall. Hier müssen weitere Untersuchungen einsetzen. Die intrakardiale Injektion, die unseres Wissens zur Übertragung der Kontakt-Allergie noch nicht versucht worden war, hatte den Vorzug, weil dadurch die Tiere gleich nach der Injektion getestet

werden können. Das entspricht den Untersuchungen HAGERMAN's, der feststellte, daß direkt in das Gefäßsystem injizierte Zellen wesentlich schneller die Haut erreichen, als intraperitoneal injizierte.

Die passive Sensibilisierung ließ sich - wie bei SKOG - nur wenige Tage lang nachweisen. Da die Versuchstiere 6,7 und 10 (Tabelle 5) später ad exitum kamen, kann über die überhaupt mögliche Dauer der passiven Sensibilisierung (vergl. De WECK u. BRUN) noch nichts Endgültiges ausgesagt werden.

Wir lenkten unser Augenmerk auf die Frage, ob die Zellzahl und die Dauer der passiven Sensibilisierung miteinander zusammenhängen. Da es sich nicht so verhält, wäre die Frage HAXTHAUSEN's, ob die Zellen selbst das "aktive Prinzip" darstellen, oder ob sie nur Träger derselben sind, unter einem anderen Gesichtspunkt zu diskutieren: Wahrscheinlich gehen die injizierten Spenderzellen nicht alle gleichzeitig im Körper des Empfängertieres zugrunde, und - je mehr Zellen injiziert worden sind - desto länger sind auch lebende Spenderzellen im Empfängertier vorhanden. Unter diesen Umständen müßte die passive Übertragung der Kontakt-Allergie, genauso wie die Tuberkulinreaktion, mit zerstörten Zellen möglich sein, so wie sie von SKOG bezweifelt und doch von JETER und Mitarbeiter durchgeführt wurde. Damit würde sich nach der Möglichkeit der Übertragung durch subkutane Injektion der Zellen, ein weiterer Gegensatz zur Übertragung der Tuberkulin-Reaktion auflösen. Weitere Untersuchungen müssen sich ausserdem mit den widersprüchlichen Ergebnissen über die zur Übertragung fähigen Zell-Arten und über die Dauer der passiven Sensibilisierung bei Kontakt- und Tuberkulin-Reaktionen befassen.

Die Frage nach der Gleichheit von Übertragung der Kontakt- und der Tuberkulin-Reaktion erscheint umso wichtiger, als von LAWRENCE sowie CUMMINGS und Mitarbeiter für das Tuberkulin bereits ein Transfer-Faktor beschrieben wurde, und nach den Versuchen von BARAM u. MOSKO seine Isolierung sozusagen "vor den Augen" liegt. Solange nichts Endgültiges über die Funktion der Lymphozyten

und der Leukozyten bei allergischen Reaktionen bekannt ist, fällt die Diskrepanz zwischen der Übertragung der Kontakt-Allergie nur mit Lymphozyten einerseits und der Übertragung der Tuberkulin-Reaktion auch mit Leukozyten andererseits nicht ins Gewicht. Sollte jedoch die Anwesenheit eines Transfer-Faktors bei der Tuberkulin-Reaktion wiederholt nachgewiesen werden, dessen Nachweis für die Kontaktreaktion aber weiterhin ausbleiben, bedeutete dies für die Kontakt-Allergie folgendes:

Entweder ist der Transfer-Faktor schon vor der Übertragung frei geworden, oder er existiert überhaupt nicht (MOSCHOS u. SERRI). Wir hatten in unseren Versuchen an den Rezipienten nach der Übertragung stärkere Reaktionen erwartet, gemessen an der Zahl der injizierten Zellen und an der Testreaktion der Spendertiere. Doch gibt die Testung der Spender auf Grund der mäßigen Reaktionen der Rezipienten zu denken (MOSCHOS u. SERRI weisen darauf hin, daß man die Spender spätestens 48 Stunden vor Übertragung testen sollte). Vielleicht ist im vorherigen Testen der Vorgang zu sehen, der in irgendeiner Weise den Transfer-Faktor aus den Zellen freisetzt, weshalb die Übertragung nicht stattfinden kann. Diese Frage bedarf noch einer weiteren Nachprüfung.

Wenn sich im Laufe weiterer Untersuchungen herausstellen sollte, daß bei der Übertragung der Allergie vom Typ des Kontaktekzems kein Transfer-Faktor anwesend ist, und es sich möglicherweise um eine aktive Sensibilisierung im Sinne von MOSCHOS u. SERRI handelte, bliebe kaum noch etwas wesentliches Gemeinsames von Kontakt- und Tuberkulinreaktion übrig, und unser Ekzembild bedürfte einer Überprüfung.

Ob schließlich die bei den Übertragungsversuchen erzeugten Kontaktreaktionen auch histologisch einem Ekzem entsprechen, ist noch strittig. Im Gegensatz zu De WECK und BRUN konnten GRIMMER u. SPIER eindeutige Spongiosen nachweisen, während wiederum GROTH diesen Befund nicht bestätigen konnte.

Bei unseren eigenen Versuchen konnten wir die Ergebnisse von GRIMMER u. SPIER nur teilweise verifizieren, indem wir zwar ebenfalls Spongiosen fanden,

jedoch nicht regelmäßig und nur relativ schwach ausgeprägt. Möglicherweise ist die Erzeugung von Rezipientenreaktionen, die spongiotische Bilder zeigen, von besonderen, noch unbekannten Kautelen (Sensibilisierung der Spender, Herstellung, Aufbereitung und Injektion der Zellsuspensionen) abhängig.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wird auf die zahlreichen noch offenen Probleme der passiven Übertragbarkeit der ekzematösen Spätallergie hingewiesen. In einer Literaturübersicht werden die bisher zu diesem Fragenkomplex im Schrifttum mitgeteilten Befunde im einzelnen dargestellt.

Anhand eigener Versuche wird über die gelungene passive Übertragung der Ekzemallergie beim Meerschweinchen berichtet. Bei allen 16 Versuchstieren gelang die Übertragung unter Verwendung von Milzzellen von DNCB-sensibilisierten Donatoren, die fast ausschließlich (14 Tiere) intracardial injiziert wurden. Im Gegensatz zu von den meisten Autoren benutzten intraperitonealen Injektionen hat der hier verwendete Injektionsmodus den Vorteil, daß wesentlich niedrigere Zellzahlen für den Transfer erforderlich sind ($0,59$ bis $6,6 \times 10^8$). Die histologische Untersuchung von 30 Testfeldern der mit 10 und 20 DNCB / cm² getesteten Rezipienten ergab in 17 Excisaten eine deutliche, wenn auch manchmal nur relativ schwach ausgeprägte Spongiose, so daß auch histologisch der Nachweis der Übertragung einer ekzematösen Reaktion gelang. In der Diskussion wird auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen hingewiesen, die vor allem eine Isolierung des sogenannten Transfer-Faktors zum Ziele haben müssen; außerdem wird die Frage diskutiert, inwiefern die Spätallergie vom Ekzem- und vom Tuberkulin-Typus einen gemeinsamen Pathomechanismus besitzen.

G. LITERATURVERZEICHNIS

1. Baer, R. L., M.B. Sulzberger: J. Invest. Derm. 18, 53 (1952)
2. Baer, R. L., F. Serri, D. Kirman: J. Invest. Derm. 19, 217 (1952)
3. Baram, P., M. M. Mosko: J. Allergy 33, 498 (1962)
4. Bloom, Br., M. W. Chase,
G. G. Golgstein: Bact. Proc. 61, 108 (1961)
5. Braunsteiner, H., J. Paerten,
N. Thumb: Blood 13, 417 (1958)
6. Chase, M. W.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 59, 134
(1945)
7. Crepea, S. B., R. A. Cooke: J. Allergy 19, 153 (1948)
8. Cummings, M. M., R. A. Patnode,
P. C. Hudgins: Amer. Rev. Tbc. 73, 246 (1956)
9. Epstein, W. L., Kligman, A. M.: J. Invest. Derm. 28, 291 (1957)
10. Fischer, E.: Intern. Arch. Allergy 5, 73 (1954)
11. Freedman, S. O., Fish, A. J.: J. Invest. Derm. 38, 363 (1962)
12. Gougerot, H.: X. Int. Congr. Derm. London, S. 110
(1952)
13. Grimmer, H., Spier, H. W.: Hautarzt 12, 300 (1961)
14. Groth, O.: Acta Soc. Med. Upsala 68, 193 (1963)
15. Hagermann, G.: Acta Derm.-Ven. Stockh. 34, 51 (1954)
16. Halter, K.: Arch. Derm. Syph. 181, 593 (1941)
17. Harber, L. C., Baer, R. L.: J. Invest. Derm. 36, 55 (1961)
18. Haxthausen, H.: Acta Derm.-Ven. Stockh. 23, 438
(1942)
19. Haxthausen, H.: Acta Derm.-Ven. Stockh. 31, 659
(1951)
20. Haxthausen, H.: J. Invest. Derm. 19, 193 (1952)

21. Hellerström, S., Lodin, A.,
Rajka, G. : Acta Derm.-Ven. Stockh. 43, 311
(1963)
22. Jadassohn, J. : VIII. Int. Congr. Derm. Syph. Kopen-
hagen, S. 64 (1930)
23. Jansen, L. H., v. Delden, J. : Dermatol. 1, 28, 202 (1964)
24. Jeter, W. S., Tremaine, M. M.,
Seeborn, P. M. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86, 251
(1954)
25. Jensen, K. und Mitarbeiter: Am. Rev. resp. Diseases. 85, 373 (1962)
26. Kind, Ph. D. und Mitarbeiter: J. Invest. Derm. 44, 7 (1965)
27. Kirchheimer, W. F., Hess, A.,
Spears, R. S. : Am. Rev. Tbc. 64, 516 (1951)
28. Landsteiner, K., Chase, M. W. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 49, 688
(1942)
29. Lawrence, H. S., Pappenheimer,
A. M. : J. Clin. Invest. 36, 908 (1957)
30. Lawrence, H. S. : Proc. Soc. Exp. Biol. 71, 516 (1949)
31. Lawrence, H. S. : J. Immun. 68, 159 (1952)
32. Lawrence, H. S. : J. Clin. Invest. 34, 219 (1955)
33. Menighini, C., Levi, L. : Acta allergologica 13, 432 (1959)
34. Metaxas, M. N., Metaxas-Buehler,
M. : J. Immun. 75, 333 (1955)
35. Miescher, G. : Handb. d. Haut- u. Geschl.-Krankh.
II, 1 (1962)
S. 7 (35), 5 (36), 9 (37), 7 (38)
39. Moschos, T. D., Serri, F. : Acta allergologica (Kbh.) 18, 156 (1963)
40. Najarian, J. S., Feldman, J. D. : J. Exp. Med. 114, 779 (1961)
41. Najarian, J. S., Feldman, J. D. : J. Exp. Med. 118, 341 (1963)
42. Nagai, R., Hashimoto T., Miura, K. : Jap. J. Derm. 73, 269 (1963)

43. Oppenheim, M.: VIII. Int. Congr. Derm. Syph. (Kbh.) S. 112 (1930)
44. Pinkus, W. B., Sokolik, I. H., Readler, B.: J. Allergy 34, 337 (1963)
45. Rosenthal, S. A., Litt, J. Z., Baer, R. L.: J. Invest. Derm. 24, 483 (1955)
46. Sabouraud, R.: VIII. Int. Congr. Derm. Syph. (Kbh.) 131 (1930)
47. Saito, K. und Mitarbeitet: J. Bacteriol. 84, 500 (1962)
48. Schlange, H.: Archiv f. Kinderheilk. 148, 12 (1954)
49. Seeböhm, P. M., Tremaine, M. M., Jeter, W. S.: J. Immun. 73, 44 (1954)
50. Simicek, C., Behounkova, L.: Allergie u. Asthma 9, 270 (1963)
51. Skog, E.: Acta Derm.-Ven. Stockh. 35, S.93, 253, 264, 401 (1955)
52. Skog, E.: Acta Derm.-Ven. Stockh. 36, 1 (1956)
53. Spier, H. W.: Dermatologie u. Venerologie I, 1 S.646 (1961)
54. Storck, H.: Handb. d. Haut- u. Geschl.-Krankht. II, S. 118 (1962)
55. Storck, H.: Handb. d. Haut.-u. Geschl.-Krankht. II, S. 181 u. 198 (1962)
56. Tomasi, L.: VIII. Int. Congr. Derm. Syph. (Kbh.) S. 174 (1930)
57. Turk, J. L.: Immunology 5, 478 (1962)
58. Turk, J. L., Asherson, G. L.: Int. Arch. Allergy. 21, 321 (1962)
59. Urbach, F., Sones, M., Israel, H. L.: New Engl. J. Med. 247, 794 (1952)
60. De Weck, A., Brun, R.: Acta Derm.-Ven. Stockh. 36, 360 (1956)

H. LEBENS LAUF

Ich wurde am 7. August 1941 als Sohn des damaligen Studienassessors Alfred Grünberg und seiner Ehefrau Dorothea, geb. Keller, in Berlin geboren. Bis auf eine kurze Evakuierung Anfang 1945 verbrachte unsere Familie die Kriegsjahre in Berlin, wohin wir auch bald nach Kriegsende zurückkehrten. Im September 1947 trat ich in die erste Klasse einer Berliner Volksschule ein, von der ich nach sechsjähriger Grundschulzeit im April 1953 auf ein neusprachliches Gymnasium überwechselte. Auf dieser Anstalt legte ich im März 1960 die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1960 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Heidelberg, wo ich auch im Wintersemester 1960/61 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Sommersemester 1962 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im Wintersemester 1962/63 wurde ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München immatrikuliert, an der ich im Dezember 1965 mein Staatsexamen ablegte. Ich bin seit Februar 1964 verheiratet und habe zwei Kinder. Zur Zeit bin ich auf der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Weilheim als Medizinalassistent tätig.

